KONTROLLIERTE DOPPELBLINDSTUDIE ZUR FRAGE EINER MÖGLICHEN INTERFERENZ VON ACEMETACIN MIT EINER LAUFENDEN ANTIKOAGULANZIEN-THERAPIE

Rolf D. Köppen

1981

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
(Direktor: Prof. Dr. N. Zöllner)

KONTROLLIERTE DOPPELBLINDSTUDIE ZUR FRAGE EINER MÖGLICHEN INTERFERENZ VON ACEMETACIN MIT EINER LAUFENDEN ANTIKOAGULANZIEN-THERAPIE

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Rolf D. K Ö P P E N
aus
München

1981

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. Hess
Mitberichterstatter: Prof. Dr. N. Zöllner
Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 5. 11. 1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Herrn Prof. Dr. med. H. Hess danke ich für die Überlassung des Themas, für seine Ratschläge und seine Unterstützung.

Weiterhin gilt mein Dank den technischen Assistentinnen Frau Queisner und Frau Wimmer für ihre große Hilfe während der Arbeit.

Meiner lieben Mutter zugeeignet

Inhaltsverzeichnis Seite

1.	Einleitung	1
2.	Darlegung der Problematik	4
3.	Orale Antikoagulantien	6
3.1.	Wirkungsweise der Cumarine	6
3.2.	Interaktionsmechanismen	9
3.2.1.	Pharmakodynamik und Pharmakokinetik	9
3.2.2.	Pharmakokinetische Interaktionen	12
3.2.3.	Spezielle Interaktionen	16
4.	Zur Kombinationstherapie von Antikoagulans und Antirheumatikum	19
4.1.	Acemetacin	19
4.2.	Marcumar	20
5.	Versuchsanordnung	22
6.	Methoden	23
6.1.	Thromboplastinzeit-Bestimmung nach Quick	23
6.2.	Plättchenaggregationstest nach Breddin (PAT)	26
6.3.	Fibrinogenbestimmung nach Clauß	28
6.4.	Statistische Auswertung	31
7.	Ergebnisse	33
7.1.	Thromboplastin-Werte	33
7.2.	Phenprocoumon-Verbrauch	33
7.3.	Plättchenaggregation	35
7.4.	Fibrinogenwerte	36
8.	Diskussion der Einzelanalysen	36
8.1.	Quickwerte	36
8.2.	Marcumar-Verbrauch	38
8.3.	Plättchenaggregationstest	39
8.4.	Fibrinogenwerte	39
9.	Zusammenfassung und Schlußfolgerung	40
10.	Literaturverzeichnis	42
11.	Lebenslauf	48

Inhaltsverzeichnis

1. E I N L E I T U N G - PROBLEMSTELLUNG DER ARBEIT

Die mehrfach kombinierte Therapie ist in der modernen medizinischen Praxis ein oft notwendiges, zumindest jedoch ein häufig angewandtes Vorgehen zur gleichzeitigen Behandlung mehrerer Grundleiden. Auf diese Weise können auftretende Nebenwirkungen abgeschwächt und pharmakodynamische Effekte der eingesetzten Präparate potenziert bzw. bekannte Formen des pharmakodynamischen Antagonismus wie etwa zwischen Insulin und Glukagon therapeutisch genutzt werden. Andererseits jedoch erhöht sich mit der Zahl der eingenommenen Medikamente fast zwangsläufig das Ausmaß unvorhergesehener und nicht intendierter Pharmakonwirkungen, wie dies gewöhnlich bei der wechselseitigen Überlagerung von Verteilung, Carrier- oder Rezeptorbindung, Metabolisierung und Exkretion der Fall ist.

So sollen nach einer Studie von Seidl und Mitarbeiter 1) allein in den USA jährlich 1,5 Millionen Hospitalisationen auf Grund dieser Wechselwirkungen notwendig sein. Ambulante Patienten werden durchschnittlich 2 bis 3,5 Medikamente zur gleichen Zeit verordnet 2) und ca. 98% der sich in ambulanter Behandlung befindlichen Patienten betreiben nach einer Untersuchung von Stewart und Cliff 3) innerhalb einer Periode von

---

1) Seidl, L.G., Thornton, F., Cliff, L.E.: Amer. J. Public Health 55 (1965), 1170

2) Sigell, L.T., Flessa, H.C.: J. amer. med. Assoc. 214 (1970), 2035

3) Stewart, R.B., Cliff, L.E.: John Hopkins med. J. 129 (1971), 319

30 Tagen bis zum erneuten Arztbesuch Selbstmedikation, vorzugsweise mit Analgetika, gastrointestinal wirksamen Präparaten, Laxantien und Antitussiva.
Zur Beurteilung der klinischen Relevanz einer Arzneimittelwechselwirkung ist eine Klassifizierung nach Pathogenese, Gefährlichkeit, Häufigkeit des klinischen Auftretens, Zeitverlauf etc. notwendig. Cohen und Armstrong initiierten dazu eine recht nützliche Einteilung in vier Kategorien: 4)

Kategorie I: Die betreffenden Arzneimittel dürfen in der Regel nicht simultan verabreicht werden.

Kategorie II: Die gleichzeitige Anwendung führt häufig zu Komplikationen. Diese Pharmaka dürfen nur bei eindeutiger Indikation und guter Kontrollmöglichkeit eingesetzt werden bzw. nur dann, wenn keine alternativen Präparate zur Verfügung stehen.

Kategorie III: Hier besteht eine klinisch dokumentierte Interaktion, jedoch dürfen die Arzneimittel nebeneinander verwendet werden, wenn das Problem bekannt ist und der behandelnde Arzt entsprechende Labortests und Dosisveränderungen vornimmt.

---

4) Cohen, S.N., Armstrong, M.F.: Drug interactions: A handbook for clinical use, Baltimore, 1974

Kategorie IV: In diesem Fall sind in der einschlägigen Literatur mögliche Interaktionen beschrieben, Kausalzusammenhänge und klinische Bedeutung sind jedoch nicht eindeutig bewiesen.

Die interagierenden Arzneimittel lassen sich wiederum in drei große Gruppen unterteilen, die sich je nach Art und Bedeutung der klinisch relevanten Interferenz unterscheiden.
In erster Linie wären alle jene Präparate zu nennen, die einen kleinen, beschränkten Index haben und bei denen schon geringfügige Veränderungen in Kinetik oder Rezeptorensensibilität ernstzunehmende Konsequenzen haben, wie z.B. Antikoagulantien, Herzglykoside und Aminoglykosid-Antibiotika. 5)
Unter einer zweiten Klasse könnte man diejenigen Medikamente zusammenfassen, die auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel Einfluß nehmen, entweder durch Verdrängung aus der Eiweißbindung oder durch Störung ihrer Biotransformation. Phenylbutazon und Rifampicin sind typische Beispiele dieser Gruppe.
Unter die dritte Kategorie fallen schließlich Pharmaka wie Furosemide und Aminoglykosid-Antibiotika, die bei gleichzeitiger Gabe sich durch additive Toxizität auszeichnen. 6)

---

5) Meyer, U.A.: Welche Arzneimittelwechselwirkungen sind klinisch relevant?, Der Internist 20, Nr. 5 (1979), 251-256

6) ibid.

2. DARLEGUNG DER PROBLEMATIK

Eine besondere Rolle in der Klinischen Pharmakologie spielen Interferenzen mit oralen Antikoagulantien. Beinahe die Hälfte aller in der medizinischen Fachliteratur beschriebenen Fälle, in denen Wechselwirkungen schwerwiegende Folgen hatten, betreffen Cumarinderivate 7), da Verstärkung bzw. Abschwächung der antikoagulatorischen Wirkung durch interferierende Arzneimittel beim Patienten stets die Gefahr einer ernsten Blutung bzw. einer Thromboembolischen Komplikation hervorrufen.

In einer Studie von Roos 8) standen 33% von insgesamt 220 Blutungen unter Antikoagulantientherapie in einem direkten Zusammenhang mit der gleichzeitigen Einnahme eines anderen Medikamentes.

Analysen, die von Vigran 9) und Loeliger 10) durchgeführt wurden, ergaben mit 0,08% und 0,3% relativ hohe Mortalitätsraten als Folge auftretender Blutungen. Dieser Aspekt und die Tatsache, daß die Behandlung mit oralen Antikoagulantien normalerweise eine Dauertherapie darstellt, in deren Verlauf die Verordnung anderer Arzneimittel häufig medizinisch unumgänglich ist, sind die Gründe für das große Interesse, das

---

7) Koch-Weser: Schweiz. med. Wochenzeitschrift 106 (1976), 1531

8) Roos, J.: Organisation und Erfahrungen des holländischen Thrombosedienstes. Z. ges. inn. Med.21 (1966),212-215

9) Vigran, J.M.: Clinical Anticoagulant Therpy, Philadelphia, 1965

10) Loeliger, E.A.in: Meyer's side effects of drugs, Vol. 8 N.Y., 1975

möglichen pharmakologischen Interaktionen mit Antikoagulantien entgegengebracht wird.

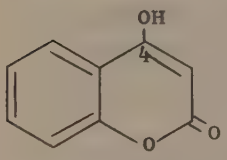
Die wichtigsten Komplikationen der Cumarin-Medikation sind -- wie schon erwähnt -- Blutungen wie Menorrhagien, Darmblutungen, Subduralhämatome und Purpura, die jedoch wesentlich seltener auftreten als Hauthämatome, Epistaxis und Hämaturie. Mißbrauch, mangelhafte Überwachung, unerkannte Nierensteine und Tumore und relative Überdosierung bei zusätzlich angewandten Medikamenten stellen dabei das Hauptkontingent der Blutungsursachen.

Ziel dieser Arbeit soll nun sein, zu klären, ob Interferenzen bei einer Kombinationstherapie mit dem Antirheumatikum Acemetacin und Antikoagulantien vom Cumarin-Typ bestehen.
Die Prüfung wurde anhand einer kontrollierten Doppelblind-Studie mit Acemetacin im Vergleich zu Placebo über drei Wochen hinweg an 20 ambulanten randomisierten, männlichen Patienten durchgeführt, die mit Marcumar optimal eingestellt waren.
Doch bevor näher auf Methoden und Resultate dieser Analyse eingegangen werden kann, ist es sinnvoll, zunächst sich auf theoretischer Basis mit der Wirkungsweise der Cumarine und möglicher interferierender Effekte zu beschäftigen, um so die dieser Studie entspringenden spezifischen Ergebnisse in den logischen Gesamtzusammenhang von Interaktionsmechanismen einfügen zu können.

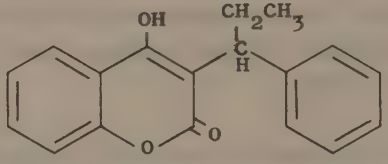
3. ORALE ANTIKOAGULANTIEN

3.1. WIRKUNGSWEISE DER CUMARINE

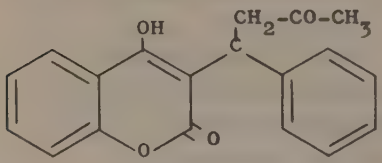
Die oralen Antikoagulantien des Cumarin-Typs leiten sich vom 4-Hydroxycumarin ab, das selbst jedoch keine antikoagulatorische Wirkung besitzt. Eine Substitution am C_3 des Lactonringes führt zu den Verbindungen Phenprocumon, Warfarin und Acenocumarin.



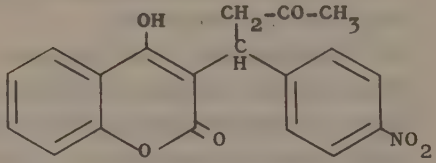
4-Hydroxycumarin



Phenprocumon



Warfarin

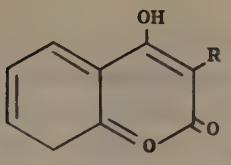


Acenocumarin

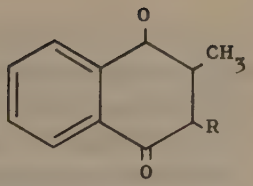
Zwischen den Cumarinen und Vitamin K besteht ein kompetitiver Antagonismus, der durch die strukturelle Ähnlichkeit zwischen der 4-Hydroxycumarin-Konfiguration und dem Phytomenadion gegeben ist. 11)

---

11) Preiss, R.: Arzneimittelinteraktion mit oralen Antikoagulantien, Dt. Gesundh.-Wesen 34 (1979), 629



4-Hydroxycumarin



Phytomenadion

Löwenthal und McFarlane 12) konnten mit Versuchen an Ratten zeigen, daß die Gabe verschieden hoher Dosen eines Warfarin-Vitamin-K1-Gemisches unter Wahrung eines konstanten Mengenverhältnisses beider Verbindungen zu keinem einheitlichen Verhalten des Serumspiegels des Gerinnungsfaktors VII führte, d.h., daß weder ein rein kompetitiver noch nicht-kompetitiver Mechanismus vorliegt.
Die Autoren schlossen daraus, daß zwei getrennte Rezeptoren für Vitamin K vorliegen, von denen die Cumarinderivate einen in Form einer kompetitiv-irreversiblen oder nicht-kompetitiven Hemmung blockieren können, während Vitamin K in sehr hohen Dosen an dem zweiten, alternativen Rezeptor angreift, der durch orale Antikoagulantien nicht gehemmt werden kann.

Die antikoagulatorische Wirkung der Cumarine ergibt sich aus der Senkung der Synthese der Gerinnungsfaktoren des Prothrombinkomplexes, also der Faktoren II (Prothrombin), VII (Proconvertin), IX (Christmas-Faktor) und X (Stuart-Prower-Faktor).

---

12) Löwenthal, L., McFarlane, J.: The nature of the antagonism between vitamin K and indirect anticoagulants. J. Pharmacol. exp. Ther. 143 (1964), 273

Die Abnahme der Aktivität der Gerinnungsfaktoren ist mit ihrer biologischen Halbwertszeit korreliert, die 65 (II), 5 (VII), 24 (IX) und 48 (X) Stunden beträgt. 13) Die Änderungen der Gerinnungsaktivität ist gegenüber dem Plasmaspiegel der Antikoagulantien um 24-48 Stunden verschoben.

Cumarine werden auf Grund ihrer starken Lipophilie und ihres leichtsauren Charakters mit Ausnahme des Bishydroxycumarins rasch und nahezu vollständig im oberen Gastrointestinaltrakt resorbiert.

Ferner zeichnen sich Antikoagulantien durch eine extrem hohe Eiweißbindung aus. Bishydroxycumarin und Phenprocumon werden zu 99%, Warfarin zu 97% und Äthylbiscumacetat zu 90% meist an Albumine gebunden. 14)

Obwohl in den letzten dreißig Jahren zahlreiche Fachliteratur zu diesem Thema veröffentlicht worden ist, so blieb doch der eigentliche Wirkungsmechanismus der Antikoagulantien relativ unklar. Erst 1974 gelang es Stenflo und Mitarbeitern 15) den Zusammenhang zwischen der Wirkung von Vitamin K und der der Cumarine auf die Synthese des Prothrombinkomplexes zu erhellen.

---

13) Loeliger, E.A., Esch, E. van der, Mattern, M.J., Hemker, H.C.: Control of anticoagulant therapy, Arch. intern. Med. 111 (1963), 248

14) Markwardt, F.: Handbuch der experimentellen Pharmakologie. XXVII, Antikoagulantien, Berlin, Heidelberg, New York, 1971

15) Stenflo, J.P., Fernlund, P., Egan, W., Poepstorff, P.: Proc. Nat. Acad. Sci. 71, Wash. D.C., (1974), 2730

Mit Hilfe von Kernresonanz und massenspektroskopischen Messungen an einem Tetrapeptid, das aus normalem Prothrombin isoliert worden ist, konnten sie nachweisen, daß dieses Peptid zwei Moleküle γ-Carboxylglutaminsäure, eine modifizierte und bis dahin unbekannte Glutaminsäure enthält.
Wird unter Antikoagulantien-Wirkung das Prothrombin synthetisiert, so enthält das Tetrapeptid anstatt der γ-Carboxylglutaminsäure die natürliche Glutaminsäure.
Auch an längerkettigen Peptiden des normalen Prothrombins konnten diese γ-CGS-Moleküle nachgewiesen werden.

Die Autoren schlußfolgerten, daß das normale Prothrombin mit einer größeren Anzahl dieser γ-CGS-Bausteinen ausgestattet ist und daß die sterische Anordnung dieser beiden Carboxylgruppen der γ-CGS die Grundlage für die Kalziumbindung ist, die wiederum die Bindung von Prothrombin an Phospholipidmembranen ermöglicht und damit die Thrombinbildung einleitet.
In Gegenwart von Cumarinen synthetisiertes Prothrombin besitzt diese γ-CGS nicht und es ist zur Ca^{++}-Bindung nicht befähigt, ebenso wie die Faktoren IX und X. 16)

3.2. INTERAKTIONSMECHANISMEN

3.2.1. Pharmakodynamik und Pharmakokinetik

Arzneimittel können über eine Reihe von Mechanismen in die Aktivität oraler Antikoagulantien eingreifen.

---

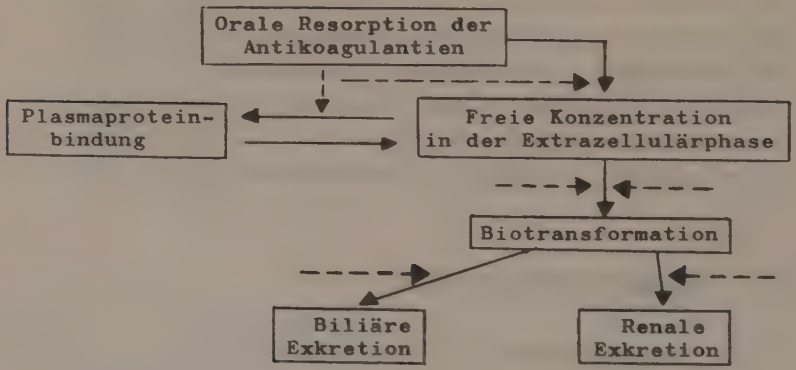
16) Preiss, R.: Arzneimittelinteraktionen mit oralen Antikoagulantien, Dt. Gesundh.-Wesen 34, (1979), 673

Prinzipiell lassen sich diese in pharmakodynamische und pharmakokinetische Interaktionen unterteilen.

Pharmakokinetische Interaktionen bewirken eine Konzentrationsänderung, pharmakodynamische eine Änderung der Antikoagulantien-Aktivität am Wirkort. Ebenfalls zu den pharmakodynamischen Interferenzen gehören die Störungen der Hämostase, das sind in erster Linie Veränderungen der Verfügbarkeit von Vitamin K, der Synthese und Metabolisierung von Gerinnungsfaktoren des Prothrombinkomplexes und der Rezeptorenaffinität für Cumarine und Phytomenadion.

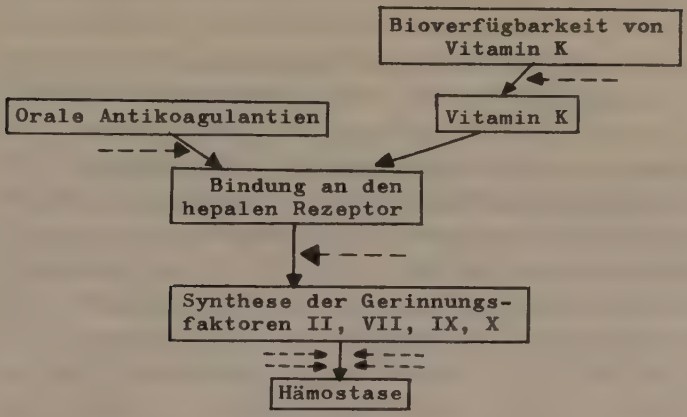
Folgende schematischen Darstellungen sind zur besseren Übersichtlichkeit von R. Preiss 17) übernommen:

A. Interaktionen im pharmakokinetischen Verhalten der oralen Antikoagulantien.



17) ibid.

B. Interaktionen im pharmakodynamischen Verhalten der oralen Antikoagulantien.



– – → Schematische Darstellung der Orte der Interaktionen zwischen Arzneimittel und oralen Antikoagulantien.

Zu den Medikamenten, die die Verfügbarkeit von Vitamin K beeinflussen, gehören z.B. Cholestyramin und Antibiotika. Präparate, die die Synthese der Gerinnungsfaktoren steigern bzw. hemmen sind z.B. Östrogene und Kortikosteroide bzw. Anabolika und Antibiotika. Mittel wie Thyroxin und Anabolika vermögen nachgewiesenerweise den Abbau der Gerinnungsfaktoren zu beschleunigen. 18)

---

18) Gugler, R.: Beeinflussung der Wirkung oraler Antikoagulantien durch andere Pharmaka, Med. Welt 25 (1974), 12

Schließlich gibt es auch Medikamente, die den Gerinnungsprozeß ohne direkte Interaktionen mit den Cumarinen stören, wie z.B. Heparin, Salizylate oder Dextran.

Pharmakokinetische Interaktionen lösen einmal diejenigen Arzneimittel aus, die die Bioverfügbarkeit der Cumarine beeinträchtigen wie z.B. Cholestyramin, dann solche, die Antikoagulantien aus ihrer Proteinbindung verdrängen und jene, die die Metabolisierung der Cumarine steigern, z.B. Barbiturate oder hemmen, z.B. Metronidazol. Die letzte Gruppe, die die renale oder biliäre Elimination der Cumarine beeinflussen, sind relativ bedeutungslos und können hier vernachlässigt werden.

3.2.2. Pharmakokinetische Interaktionen

Die Beeinflussung des pharmakokinetischen Verhaltens der Cumarine im menschlichen Körper kann an vielen Punkten eintreten. Diesbezügliche Veränderungen implizieren einmal die Störung der Resorption der Cumarine, die durch eine Bindung an Substanzen im Darm oder eine Schädigung der Mucosafunktion zustandekommen kann. 19)20)

Robinson, Benjamin und McCormack fanden in diesem Zusam-

---

19) Coon, W., Willis, P.W.: Some aspects of the pharmacology of oral anticoagulants, Clin. Pharmacol. Ther. 11 (1970), 312-336

20) Aggeler, P.M., O'Reilly, R.A.: The pharmacological basis of oral anticoagulant therapy, Throbos. Diathes. haemorrh. 21 (1966), 227

menhang signifikant erniedrigte Plasmaspiegel von Warfarin bei einer gleichzeitigen Gabe von Warfarin (40 mg) und --- mit einem dreistündigen Intervall --- Cholestyramin (12g täglich). Besonders stark war die Bindung an Cholestyramin bei ph-Werten, die über dem pka von Warfarin (5,6) lagen. 21)

Ähnliche Ergebnisse erhielt man bei der kombinierten Therapie von Phenprocumon (Marcumar) und Cholestyramin, die um 50% niedrigere Plasmaspiegel des Antikoagulans und entsprechend erhöhte Thrombotest-Werte zur Folge hatte. 22)

Zu den therapeutisch bedeutungsvollsten Interaktionen mit oralen Antikoagulantien zählt die Verdrängung der Cumarine aus der Eiweißbindung. Eine Substanz kann mit einem Cumarinderivat um die Bindungsstelle am Proteinmolekül konkurrieren (kompetitive Verdrängung) oder aber durch einen Sitz an benachbarten Stellen die Zahl und Affinität der Cumarinbindungsorte verringern (allosterischer Effekt). Da nahezu alle oralen Antikoagulantien durch eine extrem hohe Eiweißbindung von 97-99% gekennzeichnet sind, genügt bereits eine Verdrängung aus der Proteinbindung um 1-3%, um die wirksame Cumarinmenge zu verdoppeln, da ja die pharmakologische Wirkung eines Medikamentes durch

---

21) Robinson, D.S., Benjamin, D.M., McCormack, J.: Interaction of warfarin and nonsystemic gastrointestinal drugs. Clin. Pharmacol. Ther. 12 (1971) 419

22) Hahn, K.J., Eiden, W., Schettle, M., Hahn, M., Walter, E., Weber, E.: Effect of cholestyramine on the gastrointestinal absorbation of phenprocumon and acetylosalicylic acid in man, Europ. J. clin. Pharmacol. 4 (1972), 142

seinen nicht-eiweißgebundenen Anteil im Plasma bestimmt wird. Die Gabe einer verdrängenden Substanz führt bei anhaltender Cumarinmedikation bereits nach 24 Stunden zu einer Verstärkung der hypoprothrombinämischen Wirksamkeit, die nach 3-5 Tagen ein Maximum erreicht hat. Gleichzeitig jedoch erhöht sich die Metabolisierungsrate gegenüber dem früheren Zustand, so daß sich damit die Halbwertszeit der gesamten im Plasma gemessenen Substanz verkürzt.
Dieses nun neue Fließgewicht ist gekennzeichnet durch eine geringe Gesamtkonzentration an ungebundener Substanz, d.h., die Steigerung der hypoprothrombinämischen Aktivität ist nur vorübergehender Natur. Klinisch ist dies insofern bedeutungsvoll, als eine Dosisreduktion des Antikoagulans nur in den ersten Tagen angezeigt ist, da bei einer dauernden Reduktion der antikoagulatorische Effekt nicht mehr gewährleistet ist.

Nach Koch und Sellers 23) ist eine Verdrängung der Cumarine aus der Proteinbildung durch andere Pharmaka umso wahrscheinlicher, wenn diese Substanzen saure Verbindungen mit starker Eiweißbindung sind und ihrerseits hohe Plasmaspiegel erreichen. Nach Absetzen der verdrängenden Verbindungen werden zwei Wochen und mehr benötigt, bis der Ausgangszustand wieder erreicht ist.

---

23) Koch-Weser, J., Sellers, E.M.: Kinetics and clinical importance of displacement of warfarin from albumin by acidic drugs. Ann. N.Y. Acad. Sci. 179 (1971), 213

Zu den stärksten Potentiatoren der Cumarine zählt das Phenylbutazon und sein hydroxyliertes Analog Oxyphenbutazon. Bei gleichzeitiger Gabe von Pyrazolonderivaten und oralen Antikoagulantien wurden wiederholt Hämorrhagien und exzessive Hypoprothrombinämien beobachtet. Unter klinischen Bedingungen ist deshalb eine Reduktion der Antikoagulantien-Dosis um 50-75% erforderlich! 24) 25)

Phenylbutazon ist als saure Substanz durch eine hohe Albuminbindung gekennzeichnet und bewirkt deshalb eine Steigerung der freien Plasmakonzentration der Cumarine sowie ein Ansteigen ihrer Konzentration am hepalen Rezeptor und am Ort ihrer Metabolisierung. 26)

Bei einer kombinierten Therapie von Phenylbutazon und Antikoagulantien des Cumarin-Typs kommt es zu einer Intensivierung der Aktivität der Cumarine durch ihre Verdrängung aus der Eiweißbindung und die stereoselektive Beeinflussung ihrer Metabolisierung.
Auf Grund dieser bewiesenen pharmakokinetischen Interferenzen ist von dem gleichzeitigen Gebrauch von Pyrazolonderivaten und oralen Antikoagulantien dringend abzuraten.

Neben der Störung der Resorption und der Verdrängung aus der Eiweißbindung kann sich eine pharmakologische Interaktion mit oralen Antikoagulantien des Cumarin-Typs

---

24) Aggeler, P.M., O'Reilly, R.A., Leong, L., Kowitz, P. E.: Potentiation of anticoagulant effect of warfarin and phenylbutazon, New England J.Med. 276 (1967) 496-501

25) Eisen, M.J.: J. amer. med. Assoc. 189 (1964), 64

26) Preiss, R., Dt. Gesundh.-Wesen 34 (1979), 673

auch durch die Veränderungen der Metabolisierung manifestieren. Im Falle der Induktion verkürzt sich durch eine raschere Metabolisierung die Plasmahalbwertszeit, d.h., die Plasmaspiegel der Cumarine fallen ab und reichen zur Aufrechterhaltung einer wirksamen Antikoagulation nicht mehr aus. Im Gegensatz dazu erfolgt eine Abnahme der Metabolisierung entweder durch eine Hemmung der Synthese der abbauenden Enzyme, durch eine nicht-kompetitive Hemmung der Aktivität dieser Enzyme oder durch eine Kompetition mit dem Cumarinderivat am Enzym-Cofaktor-System.
Arzneimittel, welche die Metabolisierung von Cumarinderivaten hemmen, verlängern deren Halbwertszeit, bewirken einen Anstieg der Plasmakonzentration der Antikoagulantien und steigern deren hypoprothrombinämische Wirkung.
Der Hemmefekt kann bereits innerhalb von Stunden nach Gabe des Inhibitors eintreten. Als solche hemmende Präparate müssen alle Proteinsynthesehemmer und leberschädigende Verbindungen gelten.27)

3.2.3. Spezielle Interaktionen

Bei der Vielzahl der auftretenden rheumatischen Krankheiten, die den Rheumatismus zur "Volkskrankheit Nr.1" machen und vor allem ältere Menschen befallen, ist es notwendig, auch für den Sonderfall des antikoagulierten Patienten Medikamente bereitzustellen, deren gleichzeitige Einnahme mit oralen Antikoagulantien unbedenklich ist und die bei chronischer Polyarthritis, Gicht,

---

27) ibid. S.676

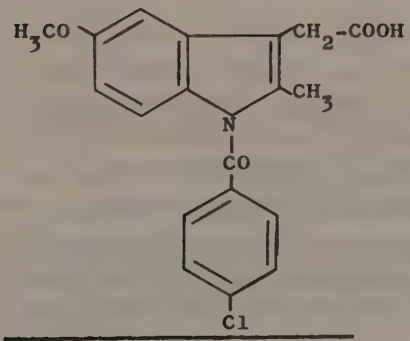
Spondylitis ankylans, Weichteilrheumatismus, Arthrose und degenerativen Wirbelsäulenleiden wirksam sind.

Pyrazolonderivate stellen zwar stark antiphlogistische und antipyretische Pharmaka ohne zentralanalgetischen Effekt dar, sie sind jedoch, wie wir früher bereits festgestellt haben, zur Behandlung akuter und chronischer Rheumabeschwerden völlig ungeeignet, wenn der Patient gleichzeitig unter Antikoagulantientherapie steht.

Ähnlich verhält es sich mit den Salizylaten, die die Synthese der Gerinnungsfaktoren beeinflussen und in ihrer Eigenschaft als Aggrgationshemmer die Thrombozyten schädigen und so die Blutungszeit verlängern. 28)

Bei Vitamin-K und Vitamin-C-Mangel kann es zu Epistaxis, Hämatutie und -- besonders bei schon vorhandenen Magen-Darm-Affektionen -- zu Magen-Darmblutungen kommen.

Auf der Suche nach einem Arzneimittel, das in keinerlei Pharmakokinetischen Interaktionen mit Cumarinen tritt, wurde das Antirheumatikum Indometacin (Amuno) entwickelt.



1-(p-chlorbenzoyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3-yl-essigsäure

28) Quick, A.J., Clesceri, L.: J. Pharmacol. exp. Ther. 128 (1960), 95-98

Das Indometacin hat in der Praxis bei akuter und chronischer Polyarthritis, Morbus Bechterew, Weichteilrheuma und Gicht eine ausgezeichnete Wirkung bewiesen.
Der Nachteil dieses Mittels, das wie nahezu alle in der Rheumabehandlung als Basistherapeutika eingesetzten Medikamente sich aus einer organischen Säure zusammensetzt, ist eine ulzerogene Wirkkomponente.
Diese gastrointestinale Unverträglichkeit kann mit einer direkten Mucosaschädigung einhergehen und so die Entstehung von Magenerosionen und Ulzera mit Blutungsgefahr zur Folge haben.

Diese spezielle Art von Interaktion darf nicht mit den schon besprochenen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Interaktionen verwechselt werden. Bisher vorliegende Befunde klinischer Untersuchungen zeigen, daß eine kurzzeitige und längerfristige Indometacingabe die gerinnungshemmende Aktivität von Warfarin, Acenocumarin und Phenprocumon nicht zu beeinflussen vermag. 29)30)31)32)

---

29) Gaspardy, G., Balint, G., Gaspardy Jr.: Z. Rheumaforschung 26 (1967), 332
30) Vesell, E.S., Passananti, G.T., Johnson, A.O.: J.Clin. Pharmacol. 15 (1975), 486
31) Müller, K.H., Herrmann, K.: Med. Welt 17 (1966), 1553
32) Frost, H., Hess, H.: Gleichzeitige Verabreichung von Indometacin und Antikoagulantien, in: "Die Entzündung. Grundlagen und pharmakologische Beeinflussung", München, 1966

4. ZUR KOMBINTIONSTHERPIE VON ANTIKOAGULANS UND ANTIRHEUMATIKUM.

4.1. ACEMETACIN

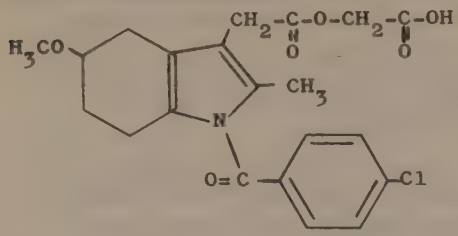
Nach dieser kurzen Einführung in die grundlegende Problematik von Interaktionsmechanismen konkurrierender Pharmaka, ist es nun die Aufgabe vorliegender Arbeit, ein neues Antiphlogistikum vom Indometacin-Typ, das Acemetacin, auf eventuelle Interferenzen mit oralen Antikoagulantien zu überprüfen.

Die Erforschung der Spezifität der chemischen Struktur des Indometacins bezüglich seiner entzündungshemmenden Wirkung führte zu der Synthese des neuen Antirheumatikums Acemetacin, das sich besonders durch seine starke antiphlogistische Aktivität auszeichnet. Gleichzeitig wurde an dieses neue Medikament der Anspruch einer besseren Verträglichkeit gegenüber dem Indometacin gestellt, welches ja -- trotz seiner hervorragenden Eigenschaften als Rheumatherapeutikum -- mit dem Nachteil einer relativ häufig auftretenden gastrointestinalen Unverträglichkeit belastet ist.

Im Tierversuch zeigten Substitutionen, die an der freien Carboxylgruppe des Acemetacins, z.B. mit Aminosäuren durchgeführt wurden, daß diese pharmakologisch aktiveren Verbindungen im Vergleich zu Indometacin- Analoga weniger schwere Nebenwirkungen aufwiesen.
Ferner konnte man beim Acemetacin eine beträchtliche antiödematöse Wirkung feststellen, die die des Indometacins bei weitem überstieg.

Die Prüfung der Prostaglandinsynthesehemmung zeigte, daß der antiphlogistische Effekt vom Acemetacinmolekül selbst ausgeht und nicht von seinen Spaltprodukten.33)

Die Voruntersuchungen ließen nun auch beim Menschen günstige Ergebnisse erwarten hinsichtlich eines hohen therapeutischen Wertes und einer besseren Verträglichkeit des Acemetacins.



4.2. MARCUMAR

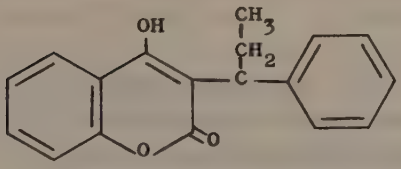
Von allen im Handel erhältlichen Antikoagulantien wird in der Bundesrepublik das langwirkende Cumarinderivat Marcumar bei weitem am häufigsten verwendet. Da es das therapeutische Bestreben ist, bei einer gerinnungshemmenden Behandlung möglichst kontinuierliche Gerinnungswerte einzustellen, ist es verständlich, daß gerade diesem Präparat der Vorzug gegeben wird, dessen Halbwertszeit 150-200 Stunden beträgt.
Da mit Vitamin K_1 ein Antagonist zur Verfügung steht,

---

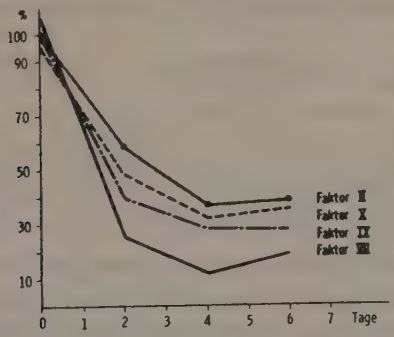
33) 17. Hauptversammlung der GDCh, Sektion Medizinische Chemie, "Fortschritte auf dem Gebiet der nicht-steroidalen Antiphlogistika und Antirheumatika", Abstracts, (1977), 366, K.-H- Boltze, H.-D. Dell, H. Jacobi

besitzen kurzwirkende Cumarinderivate auch bei Blutungszwischenfällen keinen wesentlichen Vorteil mehr. Auf Grund der chemischen Strukturverwandschaft mit Warfarin und Bishydroxycumarin, die in anglo-amerikanischen Ländern verbreitetsten Antikoagulantien, ist es möglich, die Ergebnisse dieser Untersuchung mit Phenprocumon auch auf die kurzwirkenden Cumarine zu übertragen.

Marcumar enrhält als Wirkstoff in 1 Ampulle 10mg, in 1 Tablette 3mg 3-(1-Phenyl-propyl)-4-hydroxy-cumarin, genannt Phenprocumon.



Reaktion der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren auf 30mg Phenprocumon: 34)



34) Abbildung übernommen aus: Jaenecke, Jürgen, Antikoagulantien- und Fibrinolysetherapie, Stuttgart, 1976, S.22

5. VERSUCHSANORDNUNG

Die Prüfung wurde als kontrollierte Doppelblindstudie mit Acemetacin im Vergleich zu Placebo an 20 ambulanten, männlichen Patienten durchgeführt. Von der Prüfung von vorne herein ausgeschlossen waren Kinder und Jugendliche, Patienten mit floridem Ulkus sowie Patienten, die andere Antirheumatika bekamen oder innerhalb der letzten vier Wochen vor der Prüfung bzw. während dieser Zeit Corticosteroide einnahmen. Sämtliche Probanden litten an obliterierender Arteriopathie und wurden über einen längeren Zeitraum hinweg mit Phenprocumon behandelt. Die Einstellung hinsichtlich Dosis und Thromboplastin-Wert konnte als optimal und hinreichend stabil angesehen werden.

Weitere Kriterien bei der Auswahl der Testpersonen waren die volle hepatische und renale Funktionstüchtigkeit jedes Patienten sowie die Bedingung, daß keiner der Probanden ohne Wissen des Prüfarztes irgendwelche Selbstmedikation betrieb.

Altersverteilung der beiden Patientenkollektive:

Behandlungsgruppe	Placebo	Acemetacin
Menge	10	10
Alter in Jahren		
Durchschnittswerte	67	66
Extremwerte	49-75	48-76

Nach dem Randomisations-Prinzip bekamen je 10 Patienten 3 x täglich 1 Kapsel Acemetacin (60mg) bzw. 3 x täglich ein Placebo, das weder nach Geschmack noch

nach Aussehen von dem anderen Präparat zu unterscheiden war. Die Zuordnung der beiden Präparate blieb dem Prüfarzt für die gesamte Zeit des Tests, der drei Wochen dauerte, unbekannt.

Vor der ersten Verabreichung der Prüfsubstanz und während der Kombinationstherapie wurden jeweils am 3. und am 7. Tag in jeder Woche die Thromboplastin- und Fibrinogen-Werte bestimmt. Darüber hinaus wurde in jeder der vier Beobachtungswochen, (die Beobachtungen begannen bereits eine Woche vor dem Test), der Plättchenaggregationstest nach Breddin durchgeführt. Gleichzeitig wurde der wöchentliche Marcumarverbrauch vor und während des Testes, sowie etwaige Nebenwirkungen, ebenfalls notiert.

6. METHODEN

6.1. THROMBOPLASTINZEIT-BESTIMMUNG NACH QUICK

Die gerinnungshemmenden Eigenschaften der oralen Antikoagulantien können mit Hilfe der one-stage-prothrombintime nach Quick 35), dem Thrombotest oder der Prothrombin- und Proconvertin-(P,P)-Methode nach Owren 36) erfaßt werden.
Bei der Quickwert-Bestimmung handelt es sich um den Gruppentest der zweiten Gerinnungsphase, die je nach Reagenz unterschiedlich stark die Faktoren II, V, VII und X erfaßt. In dieser Phase der Blutgerinnung wird Prothrombin in Thrombin umgewandelt durch den in der

---

35) Quick, A.J., Clesceri, L.: J.Pharmacol. exp. Ther. 128 (1960), 95-98
36) Owren, P.A. Aas, K.: J. clin Labor Invest. 3 (1951), 201

ersten Gerinnungsphase gebildeten Faktor-X-Aktivator, der zum Faktor-II-Aktivator ergänzt wird.

Zu Beginn der Antikoagulantien-Therapie widerspiegelt die Prothrombinzeit nach Quick im wesentlichen die Aktivität des Faktors VII, während mit fortgesetzter Dauer der Cumarin-Medikation die Aktivität des Faktors X für Quickwert und Gerinnungsverzögerung relevant wird.
In der klinischen Praxis wird im allgemeinen der Prothrombinzeit-Bestimmung nach Quick gegenüber dem Thrombotest nach Owren, der die Aktivität des Faktors IX erfaßt, der Vorzug gegeben. Vorteile der Methode nach Quick sind die äußerst einfache Handhabung, die relativ niedrigen Kosten und die geringe Empfindlichkeit gegen eine Konaktivierung.37)

Labormethode unter der Verwendung von Citratplasma (1:10)

Prinzip: Das zu untersuchende Citratplasma wird bei 37° Celsius mit Calcium-Thromboplastin-Reagenz versetzt und der Gerinnungseintritt mit dem Platinhaken erfaßt. Die Meßzeit wird dann anhand einer Bezugskurve auf Quickwerte in % umgerechnet.

Durchführung der Bestimmung:

Ein Röhrchen mit Calcium-Thromboplastinlösung wird auf 37°C vorgewärmt. Dann wird 0,1 ml Citratplasma in ein Standardröhrchen pipettiert und dieses im Wasserbad bei 37°C eine Minute lang erwärmt. Nach Ablauf der Vorwärm-

---

37) O'Reilly, R.A.: Prog. Hämostasis Thromb. 2 (1874), 348

zeit werden in eine Mikropipette 0,2 ml der durchmischten Calcium-Thromboplastin-Lösung aufgezogen. Wenn man mit der Mikropipette die Reagenzien der Plasmaprobe zugefügt hat, wird die Stoppuhr in Gang gesetzt. Darauf wird der Platinhaken so lange durch das Plasma-Reagenz-Gemisch gezogen, bis der erste Fibrinfaden sichtbar wird. Die Gerinnungszeit in Sekunden kann dann auf der Stoppuhr abgelesen werden. Normalerweise kann man sich mit Doppelbestimmungen begnügen, Dreifachbestimmungen sind dann notwendig, wenn die ersten beiden Meßergebnisse über 0,5 Sekunden auseinanderliegen. Der aus den beiden näher zusammenliegenden Werten errechnete Mittelwert wird dann auf der Bezugskurve in Quickwert in % abgelesen.

Voraussetzungen für konstante Ergebnisse sind vor allem: gleichmäßige Temperatur, Bestimmung innerhalb von 4 Stunden nach Blutentnahme, exakte Überführung des trockenen Ampulleninhaltes in ein Zentrifugenglas, gutes Homogenisieren der Thrombokinase, Zentrifugieren mit stets gleicher Zeit, Temperatur und Drehzahl.

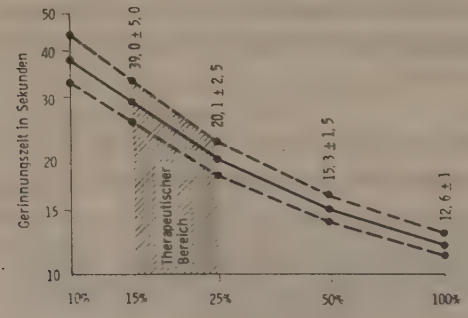
Die wichtigsten Fehler beim Routinebetrieb sind Teilgerinnung mit zum Teil kaum sichtbaren Gerinseln; Zitratbeimischungen, Verhältnis 1:5 statt 1:10 (Verlängerung!) und hämolytische Plasmen.

Aufstellen der Bezugskurve:

Das Mischplasma wird wie folgt für die Bezugskurve weiter verarbeitet:

100%-Wert = unverdünntes Mischplasma
50% -Wert = 1 Teil Mischplasma + 1 Teil Natriumchloridlösung (0,9%)
25% -Wert = 1 Teil Mischplasma + 3 Teile Natriumchloridlösung (0,9%)
10% -Wert = 1 Teil Mischplasma + 9 Teile Natriumchloridlösung (0,9%)

In diesen vier Plasmaproben wird jeweils die Thromboplastinzeit bestimmt, wobei ebenfalls Doppel- und Dreifachbestimmungen notwendig sind. Die so festgestellten Mittelwerte trägt man auf doppelt-logarithmisches Papier auf und verbindet die einzelnen Punkte miteinander. Der optimale therapeutische Bereich liegt zwischen 15 und 25% der Norm. Bei höheren Werten kann kein ausreichender Thromboschutz mehr gewährleistet werden, während bei niedrigeren Werten zunehmende Blutungsgefahr besteht.



6.2. PLÄTTCHENAGGLUTINATIONSTEST (PAT) NACH BREDDIN

Zur Messung der Thrombozytenaggregation wurde der Plättchenagglutinationstest (PAT) nach Breddin 38) und Bauke angewendet.

Dazu werden folgende Materialien benötigt:

---

38) Breddin, K., Bauke, I.: Thrombozytenagglutination und Gefäßkrankheiten, Blut 11 (1965), 144

Plastikeinmalspritzen (20 ml)
Einmalkanülen
Polystrol-Einmal-Zentrifugenbecher
Plastikobjektträger
Silikonisierte Meßkölbchen (20 ml)
Silikonlösung Serra 35130
Na-Citrat 3,8%
NaCl-Na-Citratlösung (1ml 3,8% Na-Citrat,
9ml 0,9% NaCl)
Formalin 40%
$KMnO_4$ 1/10 n
Giemsa-Lösung (1/5 verdünnt mit Aqua dest.
pH = 5,6)

Zu 2,0 ml Na-Citrat (3,8%) werden 18,0 ml Venenblut blasenfrei aufgezogen, um eine Läsion der Thrombozyten zu verhindern. Durch 5-minuten-langes Zentrifugieren im Polystrol-Einmal-Zentrifugenbecher wird bei 1000 Upm plättchenfreies Plasma gewonnen.
Danach werden 1,5 ml vom PBP in ein silikoniertes Meßkölbchen pipettiert und 10 minuten bei 20 Upm im Wasserbad (37°C) rotiert. Schließlich werden in einem Zentrifugenbecher 4,0 ml NaCl-Citrat zur Verdünnung vorgelegt, der Inhalt des Meßkölbchens dazugegeben und von dem restlichen, nicht-rotierten Plasma 0,5-0,6 ml NaCl-Citrat als Vergleichspräparat einpipettiert.
Anschließend werden dann je ein Plastikobjektträger 30 Minuten lang mit dem rotierten bzw. nicht-rotierten Präparat beschichtet und dann in NaCl-Citrat gespült.
Nach der Fixierung in 40%-igem Formalin werden die Objektträger nach vorsichtigem Abspülen in destilliertem Wasser zur besseren Farbaufnahme 5 Minuten in $KMnO_4$ oxidiert.
Die Auswertung erfolgt unter dem Lichtmikroskop (Objektiv

16-fach). Nach Breddin werden die Präparate nach der 5-Stufeneinteilung beurteilt. 39)

Stufe I: Vor und nach der Rotation zeigen die Thrombozyten das gleiche Bild. Die Thrombozyten liegen überwiegend vereinzelt, Aggregate sind selten.

Stufe II: Die Präparate zeigen nach der Rotation eine Zunahme der Aggregate, ohen daß eine wesentliche Verminderung der einzel liegenden Blutplättchen bemerkbar ist.

Stufe III: Nach der Rotation sind zahlreiche Aggregate zu sehen. Die Zahl der einzel liegenden Plättchen ist verringert.

Stufe IV: Nach der Rotation hat eine weitgehende irreversible Aggregation stattgefunden. Nur noch wenige freie Thrombozyten kommen vor.

Stufe V: Nach der Rotation sind beinahe alle Blutplättchen aggregiert. Nur noch sehr wenige Thrombozyten liegen vereinzelt.

6.3. FIBRINOGENBESTIMMUNG NACH CLAUß

Die Methode der Fibrinogenbestimmung nach Clauß 40) basiert auf der Tatsache, daß bei hoher Thrombinkonzentra-

---

39) ibid.

40) Clauß, A.: Acta haemat. 17 (1957), 237-246

tion und niedriger Fibrinogenkonzentration die Thrombinzeit vor allem von der Fibrinogenkonzentration abhängt und daher deren Bestimmung ermöglicht.

Dazu werden folgende Materialien benötigt:

Wasserbad 37°C
Glasröhrchen 15mm/10 cm
Plastikröhrchen oder silikonisiertes Glasröhrchen 15mm/10 cm
Meßpipetten 0,2 + 0,5 + 2,0 + 5,0 + 10,0 ml
Automatische Mikropipette
Stoppuhr
Platinhaken

Stammlösung: Zum Inhalt eines Fläschchens Lyophilisat werden genau 2,0ml destilliertes Wasser pipettiert und der Inhalt durch leichtes Bewegen des Fläschchens in Lösung gebracht. Bei der Fibrinogenbestimmung nach Clauß wird die Stammlösung unverdünnt eingesetzt.

Gewinnung des Plasmas:
Mit einer sterilen Injektionsspritze, die 0,2 ml sterile Natrium-Citratlösung 0,1 mol/l enthält, entnimmt man durch Venenpunktion Blut bis zur 2,0 ml-Marke, zieht den Stempel zurück und mischt dann den Inhalt durch mehrmaliges Neigen der Spritze.
Anschließend wird das Citratblut 15 Minuten lang bei 3000 U/min zentrifugiert. Die Gerinnungsbestimmungen müssen auf jeden Fall innerhalb von zwei Stunden nach der Blutentnahme durchgeführt werden.

Bestimmung des Fibrinogenwertes: 41) 42)

Das Patientenplasma wird im Verhältnis 1:10 mit Barbituratpuffer ph 7,3 verdünnt. Von dieser Verdünnung werden 0,2 ml in einem Glasröhrchen eine Minute bei 37°C vorgewärmt und mit Hilfe einer automatischen Miktopipette mit 0,2 ml Stammlösung Thrombin-Reagenz Roche versetzt. Der Ansatz wird gut durchmischt und die Stoppuhr in Gang gestzt. Der Endpunkt der Gerinnung wird dann wie üblich mit dem Platinhaken bestimmt.

Erstellen der Bezugskurve:

Der Inhalt zweier Fläschchen Kontroll-Citratplasma normal Roche wird nach den Angaben des Packungsprospektes in je 0,5 ml destilliertem Wasser gelöst und vermischt. Von diesem Mischplasma, dessen Fibrinogengehalt in mg per 100 ml auf der Kurzanleitung angegeben ist, wird folgende Versuchsreihe hergestellt:

Plasmaverdünnung	1:5	1:10	1:20	1:30
Mit Plasma, ml	0,2	0,2	0,1	0,1
Mit Barbituratpuffer ph 7,3 ml	0,8	1,8	1,9	2,9

Von jeder Verdünnung wird eine dreifache Bestimmung durchgeführt. Dazu werden dreimal je 0,2 ml in einem Glasröhrchen eine Minute lang im Wasserbad vorgewärmt und dann je 0,2 ml der vorbereiteten Stammlösung Thrombin-Reagenz-

---

41) Penner, J.A., Amer. J. clin. Path. 61 (1971), 645-653

42) Godal, H.C.: Thrombos. Diathes. haemorrh.33 (1974), 77

Roche dazu pipettiert. Anschließend wird alles gut vermischt und nach gleichzeitigem Start der Stoppuhr kann nun mit Hilfe eines Platinhäkchens die Gerinnungszeit bestimmt werden.
Dann ordnet man den deklarierten Fibrinogengehalt in mg/100 ml des unverdünnten Kontrollplsmas der 1:10-Verdünnung den doppelten Gehalt der 1:5-Verdünnung zu und trägt die Mittelwerte der Gerinnungszeiten auf die Ordinate gegen den Fibrinogengehalt in mg/100 ml auf der Abszisse von doppelt-logarithmischem Papier auf.
Der Normalwert beträgt etwa 180-350 mg Fibrinogen pro 100 ml Plasma.

6.4. STATISTISCHE AUSWERTUNG

Für die Thromboplastin-Werte bot sich eine zwei-faktorielle Varianzanalyse (Split-plot-design) 43) an, die mit den Summen der aus den entsprechenden Zeitperioden eines jeden Patienten ermittelten vier Thromboplastinzeit-Werte durchgeführt wurde.
Für die biometrische Auswertung des Phenprocumon-Verbrauchs wurde die mittlere Tagesmenge pro Patient innerhalb der entsprechenden Zeitperiode verwendet und ebenfalls der zwei-faktoriellen Varianzanalyse unterzogen.
Analog zu den Quickwerten wurden die gemessenen Fibrinogen-Werte als Vergleichsgrößen für eine varianzanalytische Auswertung herangezogen.

Die Veränderung der Plättchenaggregation in beiden Gruppen während des Behandlungszeitraumes gegenüber der Vor-

---

43) Immich, H., Medizinische Statistik, F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart 1974

periode wurde mit dem Cureton-Test 44) überprüft. Ein Vergleich der beiden Behandlungsgruppen mit dem U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney 45) sollte zum Nachweis eventueller signifikanter Unterschiede dienen.

Für alle statistischen Vergleiche betrug das Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$.

---

44) Cureton, E. E., J. Am. Stat. Ass. 62, 1068-1069 (1967) zit. bei: G. A. Lienert: Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik, 2. Aufl., Bd I, S. 332, Verlag Anton Hain, Meisenheim am Glan (1973)

45) Ramm, B., Hofmann, G., Biomathematik und medizinische Statistik, S.312-315, Verlag Ferdinand Enke, Stuttgart, (1976)

7. E R G E B N I S S E

7.1. THROMBOPLASTIN - WERTE

Sowohl in der Placebo- als auch in der Acemetacin-Gruppe konnten nur zufällige Schwankungen festgestellt werden.
Im varianzanalytischen Prüfverfahren konnten signifikante Unterschiede sowohl beim Vergleich der beiden Kombinationstherapien als auch bei einer Gegenüberstellung der Behandlungsperioden nicht nachgewiesen werden.
Tabelle 1 macht die zufälligen Schwankungen der zur statistischen Auswertung als Thromboplastin-Werten in Sekunden protokollierten Mittelwerte sichtbar.

7.2. PHENPROCOUMON-VERBRAUCH

Um das therapeutisch gewünschte Niveau der Thromboplastin-Werte stets stabil zu halten, mußten bei keinem der getesteten Patienten mehr als die üblichen Dosiskorrekturen vorgenommen werden.
Die Varianzanalyse ergab sowohl zwischen den Behandlungen als auch zwischen den Beobachtungswochen keine signifikanten Unterschiede.
Der Durchschnitt der eingenommenen Tagesmenge an Phenprocoumon veränderte sich nur geringfügig und erwies sich in der Acemetacin-Gruppe eher noch etwas konstanter als in der Vergleichsgruppe. (Vergl. Tab.2)

Behandlung	Zeit			
	0.Woche	1.Woche	2.Woche	3.Woche
Acemetacin	2,284	2,275	2,251	2,212
Plazebo	2,293	2,394	2,283	2,199

Tabelle 2: Phenprocoumon-Verbrauch (Mittelwerte in mg)

Behandlung	Zeit							
	0. Woche		1. Woche		2. Woche		3. Woche	
	3. Tag	7. Tag	3. Tag	7. Tag	3. Tag	7. Tag	3. Tag	7. Tag
Acemetacin	21,31	21,22	21,11	20,90	21,23	20,52	20,32	21,08
	21,26		21,01		20,87		20,70	
Plazebo	20,57	20,86	20,73	20,70	20,87	21,10	21,48	21,11
	20,72		20,71		20,98		21,29	

Tabelle 1: Quick-Werte (Mittelwerte in sec.)

7.3. PLÄTTCHENAGGREGATION

Im Plättchenaggregationstest (PAT I) nach Breddin gelten die Stufen I und II als normal, die Stufen III - V als pathologisch erhöht. Bei Patienten mit obliterierender Arteriopathie wird gehäuft eine pathologisch erhöhte Plättchenaggregation gefunden.
Der Plättchenaggregationstest, der im Durchschnitt bei beiden Kollektiven vor Beginn der Behandlung mit den Prüfpräparaten bei praktisch allen Patienten im Bereich pathologischer, erhöhter Werte lag, hat im Kollektiv der mit Plazebo Behandelten im Durchschnitt eine geringe Zunahme im Sinne erhöhter Aggregationsneigung und bei den mit Acemetacin Behandelten im Durchschnitt eine geringe Abnahme ergeben, wie die Medianwerte in Tabelle 3 zeigen.

Mit dem Cureton-Test konnten in beiden Kollektiven während der Behandlungsperiode keine signifikanten Veränderungen nachgewiesen werden. Auch zwischen den Behandlungsgruppen ergab der U-Test keine nennenswerte Unterschiede.

Behandlung	Zeit			
	0.Woche	1.Woche	2.Woche	3.Woche
Acemetacin	3,25	2,88	2,50	2,88
Plazebo	3,63	4,00	4,75	4,75

Tabelle 3: Plättchenaggregationstest (Mediane)

7.4. FIBRINOGENWERTE

Die Varianzanalyse ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen und den Behandlungsperioden.
Die Fibrinogenwerte betrugen in der Vorperiode in der Acemetacin-Gruppe im Mittel 9,84 s = 407,9mg%, in der Placebo-Gruppe 10,18 s = 510,7mg%.
Während der gesamten Dauer der Kombinationstherapie differierten diese Mittelwerte nur ganz unwesentlich.
(Vergleiche Tab. 4)

8. DISKUSSION DER EINZELANALYSEN

8.1. QUICKWERTE

Bei beiden Patientengruppen blieben die Thromboplastin-Werte im therapeutisch günstigen Bereich zwischen 15 und 30 Prozent. Die durchschnittlichen Werte des Acemetacin-Kollektivs sanken von 21,5% in der ersten Woche vor der Einnahme des Präparates (0.Woche) auf 20,5% in der dritten Woche des Testzeitraumes. Die Mittelwerte der Placebogruppe hatten in der Woche vor Beginn der Einnahme ihr Minimum mit 20,5%, ihr Maximum in der dritten Woche mit 21,4%.

Insgesamt wurde nur bei zwei von zehn Patienten, die mit Acemetacin behandelt wurden, ein Anstieg der Quickwerte verzeichnet. Bei Patient Nr. 2 betrug der Quickwert 21% vor der Einnahme des Acemetacins und stieg auf 29% während der Behandlungsperiode. Nach Absetzen des Prüfmedikaments senkte sich der Thromboplastinwert auf 18%.
Bei Patient Nr.20 wurde während der Tabletteneinnahme

Behandlung	Zeit							
	0. Woche		1. Woche		2. Woche		3. Woche	
	3. Tag	7. Tag	3. Tag	7. Tag	3. Tag	7. Tag	3. Tag	7. Tag
Acemetacin	9,80	9,89	9,98	9,89	9,65	9,80	9,85	9,23
	9,84		9,94		9,72		9,54	
Plazebo	10,30	10,07	10,10	10,22	9,69	10,12	9,84	9,76
	10,18		10,16		9,90		9,80	

Tabelle 4: Fibrinogenwerte (Mittelwerte in s)

eine Erhöhung von 16 auf 24% festgestellt.
Diese Unterschiede halten sich jedoch durchaus im Bereich der zufälligen und normalen individuellen Schwankungen. Dies zeigt auch eine Analyse der in der Placebogruppe gemessenen Quickwerte.
Hier wurde bei vier Patienten eine steigende Tendenz während der Prüfperiode registriert (bei Patient Nr. 3 sogar ein Anstieg auf 36%), bei einem Patienten eine fallende Tendenz von 24% auf 18%.

Da es sich bei diesen Werten um die Plazebogruppe handelt, die außer der täglichen Einnahme von Phenprocoumon keinen anderen medikamentösen Einflüssen ausgesetzt waren, sind diese Schwankungen der Quickwerte als völlig normal und ungefährlich einzustufen.

8.2. MARCUMAR-VERBRAUCH

In der Acemetacingruppe wiesen sämtliche Werte nur geringe Differenzen auf, wobei die Extreme bei 2,284 bzw. 2,212 mg lagen.
In der Plazebogruppe waren die Schwankungen etwas höher als im Acemetacin-Kollektiv, doch handelt es sich hier ja um eine normale Schwankungsbreite, die ohne zusätzliche Medikamente zustande kam. 2,394 mg bzw. 2,199 mg waren hier die Extremwerte.

Darüber hinaus wurde der Marcumarverbrauch aller Probanden zwei Monate vor und zwei Monate nach dem Test untersucht, um so auch eventuelle langfristige Schwankungen erfassen zu können.
Der Mittelwert der Plazebogruppe zwei Monate vor dem Test belief sich auf 2,293 mg, zwei Monate nach dem Test auf 2,235 mg. Der Durchschnittswert der Acemetacingruppe war zwei Monate vor dem Test 2,274 mg, zwei

Monate nach dem Test 2,292 mg.
Insgesamt wurden also im Vergleich zu den Werten der Testperiode keine signifikanten Unterschiede festgestellt.

8.3. PLÄTTCHENAGGREGATIONSTEST

Die Tatsache, daß bei Patienten, die an obliterierender Arteriothropie leiden, häufig ein pathologischer PAT festzustellen ist, erklärt, daß bei unserem Patientenkollektiv lediglich zwei Patienten (Nr. 8 und 9) einen normalen Plättchenaggregationsbefund hatten.

Die Untersuchungsergebnisse der Acemetacin-Behandelten deuten auf eine Stabilisierung der PAT-Werte hin, im Durchschnitt sogar auf eine Senkung gegenüber der O. Woche. (O. Woche: 3,25; 1. Woche: 2,88; 2. Woche: 2,5; 3. Woche: 2,88). Dabei muß bemerkt werden, daß es sich bei sehr hohen PAT-Stufen nicht um eine Reduzierung sondern um eine Stabilisierung handelt. (Patienten Nr. 2, 8,9,11,18,19), während bei Patient Nr. 14 eine auffällige Normalisierung während der Tabletteneinnahme von V in der O. Woche auf II, IV, IV, III eintrat, die nach Absetzen des Medikamentes wieder aufgehoben wurde (V). Im Gegensatz dazu traten bei der Plazebogruppe größere individuelle Schwankungen auf, bei den Patienten Nr. 10 und Nr. 1 sogar um die Differenz von 2,5.
Die Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven sind aber noch nicht signifikant.

8.4. FIBRINOGENWERTE

Die Normalwerte des Fibrinogenspiegels sind in der Regel 180-350mg%. Bei der Einzelanalyse der individu

ellen Werte der Patienten zeigte sich, daß bei allen Probanden der ohnehin ziemlich hohe Fibrinogenspiegel unbeeinflußt blieb von der Einnahme des zu prüfenden Medikamentes.
Lediglich bei Patient Nr. 2 erfolgte ein eklatanter Anstieg seit Beginn der Acemetacin Einnahme von 460mg% auf 640mg%. Dieser erhöhte Wert von 640mg% blieb die ganze Prüfdauer über konstant und sank erst nach Absetzen des Präparates.

Trotzdem ist dieses Einzelbeispiel nicht als typische sondern als spezifisch individuelle Reaktion anzusehen, was auch das Beispiel von Patient Nr. 10 aus der Plazebogruppe beweist, dessen Fibrinogenspiegel ebenfalls mit 640mg% ein Maximum und mit 415mg% ein Minimum erreichte.

9. ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUßFOLGERUNG.

Nach sorgfältiger Prüfung der aus dieser Interaktionsstudie gewonnenen Ergebnisse kann man zusammenfassend sagen, daß die zusätzliche Medikation von täglich 3 x 60mg des Antirheumatikums Acemetacin bei Patienten, die unter einer Langzeittherapie mit Phenprocoumon stehen, keinen gesicherten statistischen Einfluß hat auf die Gerinnungsparameter Thromboplastinwert und Fibrinogen, ebenso wenig wie auf den Phenprocoumonverbrauch und den Plättchenaggregationstest.

Ferner gibt es keinerlei Hinweise für die Annahme, daß durch die Einnahme von Acemetacin eine Beeinträchtigung der Plättchenfunktion erfolgen könnte, d.h. es besteht kein erhöhtes Blutungsrisiko bei einer kombinierten Therapie von Acemetacin und Marcumar.

Es war lediglich eine leichte Tendenz zur Normalisierung der stark erhöhten PAT-Werte durch das Acemetacin zu verzeichnen, ein Umstand, der weiterer Untersuchungen durchaus wert wäre, zumal eine pathologische Plättchenaggregationsneigung einen Risikofaktor für obliterierende Arteriopathien darstellt. Diese Studie selbst erlaubt kein Urteil darüber, ob die Plättchenaggregationshemmung durch Acemetacin therapeutisch relevant ist.

Auf Grund der nahen chemischen Strukturverwandschaft von Phenprocoumon mit anderen Cumarinderivaten ist es sehr wahrscheinlich, daß die festgestellte Unbedenklichkeit einer gleichzeitigen Gabe von Marcumar und Acemetacin für alle Antikoagulantien des Cumarintyps Gültigkeit besitzt.

Eine klinisch relevante Interaktion bei einer Kombinationstherapie von täglich 3 x 60mg Acemetacin und Cumarinpräparaten ist deshalb nicht zu befürchten.

10. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

Aggeler, P.M., O'Reilly, R.A.:
The pharmacological basis of oral anticoagulant therapy, Thrombos. Diathes. haemorrh. 21 (1960),227

Aggeler, P.M., O'Reilly, R.A., Leong, L., Kowitz, P.E.:
Potentiation of anticoagulant effect of warfarin and phenylbutazon, New England J. Med. 276 (1967), 496

Barb, R., Spitell, J., Bartholomew, L.G.:
Gastroenterologic complications of anticoagulant therapy, Mayo Clin. Proc. 43 (1968), 738

Breddin, K., Bauke, J.:
Thrombozytenagglutination und Gefäßkrankheiten, Blut 11 (1957), 144

Breddin, K.:
Die Thrombozytenfunktion bei haemorrhagischen Diathesen, Thrombosen und Gefäßkrankheiten, Stuttgart, 1968

Boltze, K.-H., Dell, H.-D., Jacobi, H.:
17. Hauptversammlung der GDCh, sektion Medizinische Chemie, Fortschritte auf dem Gebiet der nicht-steroidalen Antirheumatika, Abstracts, (1977), 366

Clauß, A.:
Acta haemat. 17 (1957), 237

Cohen, S. N., Armstrong, M.F.:
Drug interactions: A handbook for clinical use, Baltimore, 1974

Coon, W., Willis, P.W.:
Some aspects of the pharmacology of oral anticoagulants. Clin. Pharmacol. Ther. 11 (1970), 312

Cureton, E.E.:
J. Am. Stat. Ass. 62, 1068-1069 (1967) zit. bei: G.A. Lienert: Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik, 2. Aufl., Bd I, S 332, Verlag Anton Hain, Meisenheim am Glan (1973)

Ehrhart, G., Ruschig, H.:
Arzneimittel, Weinheim, 1972

Eisen, M.J.:
J. amer. med. Assoc. 189 (1964), 64

Flora, S.L.:
Potentiation of anticoagulants caused by pyrozole components, J. amer. Assoc. 188 (1964), 320

Frost,H., Hess, H.:
Gleichzeitige Verabreichung von Indometacin und Antikoagulantien, in: Die Entzündung. Grundlagen und pharmakologische Beeinflussung, München, 1966

Gaspardy, G., Balint, G., Gaspardy Jr.:
Z. Rheumaforschung 26 (1967), 332

Godal, H.C.:
Thrombos. Diathes. haemorrh. 33 (1974), 77

Goossens, N.:
The effect of antiinflammatory drugs on the blood coagulation system. in: Fallet, G.H., Fischer, T.L.: Selected Therapeutic Problems in Rheumatoid Arthritis. Fortschritte der klinischen Pharmakologie, Bd. 6, München, 1974

Gross, R.:
Antikoagulantien und Fibrinolytica, Chirurg 39 (1968), 201

Gugler, R., Dengler, H.J.:
Arzneimittelinteraktionen mit oralen Antikoagulantien vom Cumarintyp, Klin. Wschr. 51 (1973), 1081

Gugler, R.:
Arzneimittelwechselwirkungen in der Therapie seit Cumarin-Derivaten, Der Internist 20 (1979), 328

Gugler, R.:
Beeinflussung der Wirkung oraler Antikoagulantien durch andere Pharmaka, Med. Welt 25 (1974), 12

Hahn, K.J., Eiden, W., Schettle, M., Hahn, M., Walter, E., Weber, E.:
Effect of cholestyramine on the gastrointestinal absorption of phenprocoumon and acetylosalicylic acid in man, Europ. J. clin. Pharmacol. 4 (1972), 142

Hausbrandt, F., Gstirner, F.:
Handbuch der Störwirkungen durch Pharmaka, Berlin, 1976

Immich, H.:
Medizinische Statistik, F.K.Schattauer Verlag, Stuttgart 1974

Jaenecke, J.:
Antikoagulantien- und Fibrinolysetherapie, Stuttgart, 1976

Koch-Weser, J., Sellers, E.M.:
Kinetics and clinical importance of displacement of warfarin from albumin by acidic drugs, Ann. N.Y. Acad. Sci. 179 (1971), 213

Koch-Weser, J.:
Schweiz. med. Wschr. 106 (1976), 1531

Loeliger, E.A.:
in: Meyer's side effects of drugs, Vol. 8, N.Y., 1975

Loeliger, E.A., Esch, E., van der, Mattern, M.J., Hemker, H.C.:
Control of anticoagulant Therapy, Arch. intern. Med. 111 (1963), 248

Löwenthal, L., McFarlane, J.:
The nature of antagonism between vitamin K and indirect anticoagulants, J. Pharmacol. exp. Ther. 143 (1964), 373

Markwardt, F.:
Handbuch der experimentellen Pharmakologie XXVII, Antikoagulantien, Berlin, 1971

Meyer, U.A.:
Welche Arzneimittelwechselwirkungen sind klinisch relevant? Der Internist 20 (1979), 251

Müller, K.H. Hermann, K.:
Med. Welt 17 (1966), 1553

Müller, G., Zollinger, W.:
Der Einfluß von Indometacin auf die Blutgerinnung unter besonderer Berücksichtigung der Interferenz mit Antikoagulantien, in Die Entzündung. Grundlagen und pharmakologische Beeinflussung, München, 1966, 376

Ohler, W.G.A.:
Antikoagulantienbehandlung nach thrombolytischer Therapie, Med. Klin. 61 (1966), 140

O'Reilly, R.A.:
Prog. Hämostasis Thrmb 2 (1974), 348

Owren, P.A., Aas, K.:
J. clin. Labor Invest. 3 (1951), 201

Penner, J.A.:
Amer. J. clin. Path. 61 (1971), 645

Preiss, R.:
Arzneimittelinteraktionen mit oralen Antikoagulantien, Dt. Gesundh.-Wesen 34 (1979), 629

Quick, A.J., Clesceri, L.:
J. Pharmacol. exp. Ther. 128 (1960), 95

Ramm, B., Hofmann, G.:
Biomathematik und medizinische Statistik, S. 312-315, Verlag Ferdinand Enke, Stuttgart, 1976

Robinson, D.S., Benjamin, D.M., McCormack, J.:
Interaction of warfarin and nonsystemic gastrointestinal drugs, Clin. Pharmacol. Ther. 12 (1971), 419

Roos, J.:
Organisation und Erfahrungen des holländischen Thrombosedienstes. Z. ges. inn. Med. 21 (1966), 212

Roos, J.:
The cause of bleeding during anticoagulant treatment, Acta med. scand. 178 (1968), 129

Scharpff, E.:
Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien in der Praxis, Throbos. Diathes. haemorrh. 15 (1965), 99

Seidl, L.G., Thornton F., Cliff, L.E.:
Amer. J. public Health 55 (1965), 1170

Sigell, L.T., Flessa, H.C.:
J. amer. med. Assoc. 214 (1970), 2035

Stenflo, J.P., Fernlund, P., Egan, W., Poepstorff, P.:
Proc. Nat. Acid. Sci. 71, Wash. D.C., 1974, 2730

Stewart, R.B., Cliff, L.E.:
John Hopkins med. J. 129 (1971), 319

Vesell, E.S., Passananti, G.T., Johnson, A.O.:
J. clin. Pharmacol. 15 (1975), 426

Vigran, J.M.:
Clinical Anticoagulant Therapy, Philadelphia, 1965

Zukschwerdt, L., Thies, H.:
Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien, Stuttgart, 1964

Lebenslauf

20. Nov. 1943	geboren in Königsberg/Ostpr. Vater: Dipl.Ing Karl Köppen Mutter:Anita Köppen, geb. Lovisa
1950	Volksschule in Neumünster
1954	Holsten-Schule in Neumünster
1957	Humboldt-Schule in Kiel
1965	Abitur
1965-1966	Grundwehrdienst
1966	Beginn des Studiums der Zahnmedizin als Bundeswehrstipendiat an der Christian-Albrechts-Universität in Kiel
1969	Physikum
1971	Staatsexamen
1971-1978	Berufssanitätsoffizier bei der Bundeswehr
1978	Eröffnung einer eigenen Praxis in München